Aus dem Königl. Hygienischen Institut und der Univers.-Frauenklinik.

Über den intra-uterinen Übergang von Antikörpern auf die Frucht.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde in der Medizin und Chirurgie,

mit Genehmigung der hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität

Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Hugo Kretschmann

approb. Arzt

aus Plötzkau i. Anhalt.

Halle a. S.
Hofbuchdruckerei von C. A. Kaemmerer & Co.
1912.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg.

Referent: Geh. Medizinalrat Professor Dr. med. **Veit.**

Bernstein
z. Z. Dekan.

(Preisarbeit der Medizinischen Fakultät der Universität Halle-Wittenberg
Winter-Semester 1910/11.)

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit und Verehrung

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544702_0042

Nachdem Schmidtlechner[1])-Budapest durch vielfache Tierversuche die seither allseitig anerkannte Tatsache nachgewiesen hatte, daß Toxine von der Mutter intrauterin auf die Frucht übergehen, lag es natürlich auf der Hand zu erforschen, ob auch die Antitoxine auf plazentarem Wege aus dem mütterlichen in das fetale Blut übertragen werden; denn abgesehen von der eminenten Bedeutung, die besonders die passive Immunisierung des Kindes vor der Geburt durch die der Mutter zu injizierenden Antitoxine und Heilsera für die praktische Medizin gewinnen muß, bedeutet die Lösung dieser Frage einen nicht zu unterschätzenden Fortschritt in der wissenschaftlichen Erforschung der physiologischen Funktionen der Plazenta.

Die Bejahung dieser Frage würde eine Begründung mehr ergeben für die Anschauung, daß der Übergang mancher Eiweißarten aus dem mütterlichen Blute ins fetale nicht einem einfach mechano-physikalischen Vorgange — Osmose —, sondern der sogenannten vitalen Zelltätigkeit der Zottenepithelien, d. h. der Langerhansschen Zellschicht und des Synzitiums zuzuschreiben ist.

Diesbezüglich sagt Pfaundler in seiner Abhandlung: „Antikörperübertragung von Mutter auf Kind“:[2]) „Die meistgebrauchte Fassung der Frage: Ist die normale Plazenta für Antikörper durchgängig? entspricht nicht völlig der heutigen Auffassung von der Funktion der Plazenta, in der man seit Werth und Preyer nicht mehr ein einfaches Filter sieht,

---

1) Schmidtlechner: „Übergang der Toxine von Mutter auf die Frucht“. Zeitschr. für Geburtshilfe u. Gynäkolog., 1904, Bd. 52 4. XIII.

2) Arch. f. Kinderheilkunde, 1908, Bd. 47.

sondern ein mit aktiver Funktion (selektive Aufnahme, Ausscheidung und Umwandlung von Stoffen) ausgestattetes, nach Art einer Drüse arbeitendes Organ."

Für das Bestehen einer derartigen „aktiven Funktion" hat Hofbauer-Wien[1]) durch umfangreiche Versuche über die Eiweißresorption des Fötus aus dem mütterlichen Blute Beweise erbracht. Er ging von dem Gedanken aus, „im Gewebe der Chorionzotte eventuell auftretende Spaltungsprodukte kennen zu lernen. Ließen sich dann weiterhin diese Spaltungsprodukte weder im mütterlichen noch im fötalen Blute nachweisen, dann war der Schluß gerechtfertigt, daß dieselben durch den selbstständigen Chemismus der Zotte entstanden seien, ihr Auftreten an vitale Vorgänge im Bereich der Zotte geknüpft sein müsse."

Auf Grund seiner Untersuchungen an frischen Plazenten, in deren Gewebe er mit voller Bestimmtheit die Gegenwart von Albumosen nachwies, kam er zu dem Schluß, daß die Eiweißkörper des mütterlichen Blutes durch das Plazentargewebe abgebaut, in die einfacheren Albumosen transformiert und, da im fetalen Blute ebensowenig als im mütterlichen durch weitere Untersuchungen Albumosen festgestellt wurden, diese Albumosen wieder zu den komplizierteren Eiweißkörpern des fetalen Blutes aufgebaut werden. „Mit großer Wahrscheinlichkeit durfte es — analog den Darmepithelien — die zellige Bekleidung der Chorionzotte sein, welche dieser Transformation vorsteht und gleichzeitig den Transport der gebildeten Produkte in zentripetaler — also matrifugaler — Richtung besorgt. Auf jeden Fall sind die Befunde der Spaltungsprodukte der Eiweißkörper ein bestimmter Hinweis darauf, daß wir den Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind auf rein physikalischem Wege durch Osmose nicht zu erklären in der Lage sind, sondern, ebenso wie Bauer und Voit gemäß den Lehren Brückes auf Grund eigener Versuche die Resorption der Stoffe aus dem Darmrohre nicht ausschließlich, ja nicht einmal vornehmlich durch Diffusion

1) Hofbauer: Biologie der menschlichen Plazenta.

und Osmose bewirkt annehmen mußten, stets auf Kräfte zurückzuführen uns genötigt sehen, die in das lebende Zottenepithel zu verlegen sein werden."

Zu ganz demselben Ergebnis kommt Halban[1]) auf Grund seiner „Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute". Aus dem Befunde, daß das mütterliche Blut häufig Agglutinine enthält, während im kindlichen keine Spur davon nachzuweisen war, folgert er: „Das Nichtübergehen der Agglutinine von Mutter auf Kind spricht für eine außerordentlich elektive Resorption von Seiten des Chorionepithels, dessen vitaler Tätigkeit im Gegensatz zu der rein physikalischen Diffusion sicherlich eine höhere Bedeutung für die Nahrungsaufnahme des Fötus zukommt, als lange angenommen wurde."

Während nun v. Behring[2]) den plazentaren Übergang der Antikörper theoretisch von vornherein für ausgeschlossen hielt, suchten eine Reihe von Experimentatoren diese Frage in positivem Sinne zu lösen. Im „Archiv für Kinderheilkunde" zählt Pfaundler[3]) schon 28 derartige Versuche, von denen jedoch merkwürdigerweise nur wenige an Menschen angestellt waren.

Diese von Pfaundler in einer tabellarischen Übersicht geordneten Versuche erstreckten sich auf alle Arten der Immunisierung, d. h. es wurde von den Experimentatoren das kindliche Blut auf übergegangene Antitoxine untersucht, nachdem die Mütter resp. Muttertiere vor und nach der Konzeption aktiv, d. i. durch Überstehen der betreffenden Infektionskrankheiten oder durch Injektion allmählich ansteigender, nicht direkt tötlicher Dosen Toxins oder Bakterien, oder passiv durch Injektion von Antitoxinen und

---

1) Wiener Klin. Wochenschrift 1900, Nr. 24.

2) v. Behring: Diphtherie, Bibliothek von Koler-Schjerning, Bd. II. Römer (Marburg): Untersuchung über die intra- u. extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf die Descendenten. Berl. Klin. Wochenschr. 1902.

3) Pfaundler: Antikörperübertragung von Mutter auf Kind. Archiv f. Kinderheilkunde. 1908, Bd. 47.

Heilsera immunisiert waren. Es wurden Menschen, Pferde, Hunde, Ziegen, Meerschweinchen, Mäuse, Kaninchen, Schafe, Rinder, Hühner und andere Tiere mehr außer gegen einige Pflanzengifte gegen Diphterie, Tetanus, Typhus, Cholera, Milzbrand usw. immunisiert und zwar mit dem Erfolge, daß in den meisten Fällen die durch die Immunisierung im mütterlichen Blute angehäuften Antikörper im kindlichen Blute festgestellt werden konnten. Von allen positiven Resultaten spricht Pfaundler, der im Allgemeinen der Frage der Antitoxinübertragung von Mutter auf Kind ziemlich skeptisch gegenübersteht, denen die für diese Frage größere Wahrscheinlichkeit zu, bei denen die Mutter resp. das Muttertier vor oder nach der Konzeption passiv immunisiert wurde. „Gegen alle positiven Fälle — so sagt Pfaundler jedoch in seiner Abhandlung weiter — des Nachweises künstlicher Immunkörper bei Jungen lassen sich — abgesehen von technischen Mängeln wie z. B. der Nichtberücksichtigung von natürlichen Antikörpern — noch zwei generelle Einwände erheben; nämlich es könnte 1. an Stelle der diaplazentaren, positiven Immunität als einer erworbenen Eigenschaft im Sinne Darwins durch das Keimplasma (also ev. auch vom Vater her) vorliegen. Eine solche Vorstellung von der Immunitätsübertragung hat Duclaux, sowie Arloing geäußert. Dieser Einwand ist für unsere Frage schon durch Ehrlich (1892) als bedeutungslos erwiesen worden.

Ehrlich hat nämlich in einer Arbeit: „Über Immunität durch Vererbung und Säugung“ [1]) in einer Reihe von Tierversuchen festgestellt, daß die Vererbung der Immunität nicht im ontogenitischen Sinne sondern durch eine Mitgabe des mütterlichen Antikörpers an das Kind geschieht. Um dies festzustellen, paarte er Männchen von hoher Abrinfestigkeit — d. h. solche, welche durch monatelange Fütterung mit hohen Dosen Abrins aktiv gegen Abrin immunisiert

1) Zeitschrift für Hygiene, Bd. XII.

worden waren — mit normalen Weibchen. Die aus dieser Paarung hervorgegangenen Jungen erwiesen sich als durchaus nicht immun gegen Abrin, woraus Ehrlich schloß, daß das Idioplasma des Sperma nicht im Stande ist, die Immunität zu übertragen. Andererseits waren die Jungen von gegen Ricin, Abrin und Robin immunen Weibchen sämtlich immun. Daß diese Immunität auf einer Mitgabe der maternen Antikörper beruht und nicht auf einer Vererbung durch die Eizelle im ontogenitischen Sinne, das schloß Ehrlich aus dem Umstande, daß die Nachkommen dieser toxinfesten Jungen wieder gegen dte angeführten Gifte nicht immun waren.

Spätere Untersuchungen haben Ehrlichs Ergebnisse, gegen die einige Befunde französischer und italienischer Autoren zu sprechen schienen, vollauf bestätigt. (Vaillard, Dieudonné, Stäubli.)

Es könnte 2. die Übertragung durch Eihäute und Fruchtwasser erfolgt sein. Hierfür aber liegt zum Mindesten Positives nicht vor.“ [1])

Gegen eine Antikörper-Übertragung scheinen auch die bei Variola-Vaccine gemachten Erfahrungen zu sprechen. Während früher auf Grund mehrfacher Beobachtungen fast allgemein angenommen wurde, daß die Kinder von während der Schwangerschaft vakzinierten Müttern gegen Vakzine immun wären und aus diesem Grunde ohne Erfolg geimpft würden, haben später Gast[2]) und besonders Behm[3]) durch eine größere Anzahl von Versuchen nachgewiesen, daß die intra-uterine Vakzination, d. h. eine Immunisierung der Kinder von während der Schwangerschaft geimpften Müttern gegen Vakzine, möglich ist, daß sie aber keineswegs sicher

---

1) Pfaundler: Die Antikörperübertragung von Mutter auf Kind. Arch. für Kinderheilk. 1908, Bd. 47.

2) Gast: Zur Lehre von der Impfung. Schmidtsche Jahrb. 1870, Bd. 183.

3) Behm: Über intra-uterine Vaccination, über Schutzpockenimpfung Schwangerer und Neugeborener. Zeitschr. f. Gynäkol. und Geburtshilfe 1882, Bd. VIII.

und nach den bis dahin vorliegenden Resultaten, namentlich auch mit Hinblick auf die Gastschen Erfahrungen sehr selten ist.

Gast impfte nämlich 16 Schwangere in verschiedenen Schwangerschaftsmonaten und von sämtlichen Müttern die Kinder, und zwar Mütter sowohl wie Kinder alle mit glänzendem Erfolge, während von 33 Versuchspaaren Behms wenigstens eins vorhanden war, bei dem mit ziemlicher Sicherheit eine intra-uterine Vakzination angenommen werden konnte. In diesem Falle war die Gravida mit gutem Erfolge geimpft, ebenso ein Kontrollkind, während das Kind dieser Mutter ganz ohne Erfolg vakziniert wurde.

Da dieser Fall unter Behms Beobachtungen als einziger dasteht und Gast selbst bei seinen Versuchen nie einen solchen zu verzeichnen hatte, derartige Fehlimpfungen anderer Experimentatoren aber auf Rechnung der schlechten Impfmethode oder schlechter Lymphe setzte, so kann er wohl als ein Beweis der intra-uterinen Vaccination nicht herangezogen werden.

Mehr gegen als für die Übertragung der Antikörper von Mutter auf Kind scheinen die schon erwähnten Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute Halbans[1]) bewiesen zu haben. Von seinen 14 Fällen agglutimierte das mütterliche Blut 6 mal stark, 4 mal schwach und 4 mal garnicht, das kindliche 2 mal stark, 3 mal wenig und 9 mal garnicht. Aus diesen Untersuchungen geht zum mindesten mit Sicherheit hervor, daß das Agglutinationsvermögen des kindlichen Blutes nicht abhängt von dem des mütterlichen Serums, da es unter diesen 14 Fällen sowohl solche gab, wo das mütterliche Blut stark agglutinierte, das kindliche aber nicht, als auch solche, wo das Umgekehrte eintrat.

Sehr bemerkenswert sind ferner in dieser Hinsicht

---

1) Halban: Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute. Wiener Klin. Wochenschrift 1900, Nr. 24.

2 Fälle, in denen während einer Pockenepidemie 2 Gravidae im 9. resp. 8. Monat der Schwangerschaft geimpft wurden. Während beide Mütter nach normalem Verlauf der Schutzpocken gesund blieben, wurden die Kinder, das eine lebend, das andere tot, mit Pockenexanthem bedeckt vorgefunden. In diesen Fällen hat also die Vakzination der Mutter den Foetus nicht immun gemacht.[1])

Die ziemlich umfangreichen neuesten Versuche an Menschen wurden von Polano-Würzburg[2]) gemacht und scheinen in hohem Maße den Beweis für den intra-uterinen Übergang des Antitoxins von Mutter auf Kind erbracht zu haben. Ihre Resultate seien kurz hier wiedergegeben:

I. Gravida erhält 14 Tage und 1 Tag ante partum je 100 I. E. Tetanusantitoxin. Nach der Geburt entnommenes mütterliches und kindliches Serum, sowie Fruchtwasser wird in Dosen von 0,4—0,1 ccm mit einer 8 fach letalen Dosis Tetanustoxin gemischt weißen Mäusen eingespritzt. Resultat: Während die mit der 8 fach letalen Dosis reinen Toxins injizierten Kontrolltiere nach 38—40 Stunden ad exitum kamen, blieben die mit dem Gemisch von Serum und Toxin injizierten alle am Leben; die mit niederen Mengen des Gemisches von Fruchtwasser und Toxin behandelten Mäuse starben 8 40 Stunden später als die Kontrolltiere.

Dasselbe hatte ein Versuch als Resultat, bei dem einer I. Gravida 19 Tage ante partum 100 I. E. Tetanusantitoxin injiziert wurden. Auch hier blieben die mit dem Gemisch mütterlichen resp. kindlichen Serums und der 4 fach tötlichen Dosis des Tetanustoxins behandelten Mäuse am Leben, während der Tod der mit dem Gemisch von Fruchtwasser und Toxin sich gegenüber dem der Kontrolltiere um 2 bis 6 Tage verzögerte.

1) Tellegen, Schmidts Jahrb. 1884, Bd. 329.

2) Polano: Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Habil.-Schrift. Würzburg 1904. — Der Antitoxinübergang von der Mutter auf das Kind. Ein Beitrag zur Physiologie der Plazenta. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkolog., Bd. I, III.

Mit diesem Versuche verband Polano den Nachweis dafür, daß normales Serum, d. h. Serum nichtvorbehandelter Personen und deren Kinder nicht so bedeutende Mengen natürlichen Antitoxins enthält, als daß es die Tiere vor der Giftwirkung des miteingespritzten Toxins zu schützen vermöchte. Es starben nämlich die Mäuse, denen er ein Gemisch eines normalen Serums und der entsprechenden Toxinmenge einspritzte, in derselben Zeit wie die mit reinem Toxin behandelten.

Dasselbe ergab auch der 3. Versuch, bei dem einer I. Gravida 10 Tage ante partum 100 I. E. Tetanusantitoxin injiziert wurden. Alle mit dem Gemisch mütterlichen resp. kindlichen Serums und der 4 fach tötlichen Dosis Toxins behandelten Mäuse blieben am Leben, während die Kontrolltiere sowohl, als auch die mit einem Gemisch normalen Serums und Toxins injizierten Tiere schon nach $1^1/_2$ Tagen ad exitum kamen. Wie nun diese Versuche klar und deutlich beweisen, daß Tetanusantitoxin von der Mutter intrauterin auf das Kind übergehen, so zeigen andere, entsprechend angeordnete, daß auch Diphtherieantitoxine auf plazentarem Wege übertragen werden.

Zum Beweise dessen wurden von Polano in zwei Fällen Meerschweinchen absteigende Mengen eines Gemisches mütterlichen und kindlichen Serums von Personen, die früher Diphtherie durchgemacht hatten, mit einer mehrfach tötlichen Dosis Diphtherietoxins injiziert. Diese Tiere blieben alle gesund; die mit derselben Dosis reinen Toxins behandelten Kontrolltiere dagegen starben nach 6 Tagen. In einigen weiteren Fällen, wo die Schwangeren laut Anamnese Diphtherie nicht durchgemacht hatten, in ihrem Blut jedoch Antitoxine aufgefunden wurden, ergaben die Versuche, daß auch das fetale Serum antitoxische Eigenschaften besaß und infolgedessen die Versuchstiere gegen die Toxinwirkung schützte.

In zwei anderen Fällen dagegen wurde das Blut der Mütter als antitoxinfrei festgestellt, und hier fehlte auch im

fetalen Serum das Antitoxin. Die mit kindlichem Serum injizierten Tiere gingen deshalb in fast derselben Zeit zu Grunde, wie die mit bloßem Toxin behandelten Kontrolltiere.

Von nicht so unzweideutigem, überzeugenden Erfolge begleitet waren die Versuche, die Polano zum Beweise des plazentaren Überganges von Diphtherie-Heilserum unternahm, sodaß er sie bald zu Gunsten der besser gelingenden Tetanusversuche aufgab.

Die hierdurch entstandene Lücke auszufüllen, bemühen sich nun die von mir angestellten Versuche.

Jedoch auch von dieser Lücke abgesehen, sind doch die Resultate sowohl der Polanoschen Versuche wie auch der früheren Forschungen an Tieren bei weitem noch nicht einheitlich genug, als daß sie als endgültige Lösung der Frage gelten könnten. Außerdem sind selbst gegen Polanos überzeugende Erfolge so gewichtige Einwände erhoben worden, daß auch sie wohl noch der Ergänzung und Bestätigung bedürfen.

Auch zu diesem Zweck mögen die Versuche etwas beitragen, die ich im Laufe des Sommersemesters an der hiesigen Frauenklinik angestellt und im Folgenden beschrieben habe.

Sie bewegen sich in derselben Richtung wie die von Polano und gehen von folgenden Erwägungen aus:

Während die Produktion des Antitoxins an das Leben der Körperzellen gebunden ist, geschieht die Bindung von Toxin-Antitoxin auch außerhalb des lebenden Körpers, z. B. im Reagenzglase nach rein chemischen Gesetzen. Injiziert man also einen Menschen ein Antitoxin, so muß das Blutserum des Injizierten im Stande sein, eine gewisse Quantität des entsprechenden Toxins zu binden, und ein Gemisch von diesem antitoxinhaltigen Serum und Toxin, einem Tiere injiziert, kann dieses nicht töten.

Spritzt man deshalb einem Tiere ein Gemisch einer letalen Dosis Toxins und des Serums eines Kindes ein, dessen Mutter vor der Geburt durch das zugehörige Anti-

toxin immunisiert worden ist, so muß das Tier an der Intoxikation zu Grunde gehen, wenn kein Antistoff von der Mutter auf den Fötus übergegangen war und das Toxin neutralisiert hatte, während umgekehrt das Tier am Leben bleiben muß, wenn das kindliche Serum antitoxinhaltig geworden war und die Giftwirkung des beigemischten Toxins aufgehoben hatte.

Hieraus ergibt sich die Technik der Versuche, eine Technik, wie sie in derselben Weise bereits von Polano und anderen angewandt worden ist:

Einer Schwangeren wird eine gewisse Zeit vor der Niederkunft eine Quantität Antitoxin injiziert, was bei der staatlich garantierten Unschädlichkeit der angewandten Antitoxine ohne jede Gefahr für die Gesundheit der Gravida geschehen kann. Nach der Geburt wird durch Venenpunktion mütterliches und durch Auffangen aus der Nabelschnur kindliches Blut entnommen. Beides wird zentrifugiert und das abgesetzte Serum mit sterilen Pipetten abgenommen. Abgestufte Dosen jedes der beiden Sera werden im Reagenzglase mit einer als absolut tödlich ermittelten Dosis des entsprechenden Toxins gemischt und diese Gemische, nachdem sie eine zeitlang im Glase stehen geblieben sind, den Versuchstieren unter die Bauchhaut gespritzt.

Fruchtwasser wurde nicht untersucht, da Polano bereits durch ausreichende Versuche nachgewiesen hat, daß ein Übergang geringer Antitoxinmengen auch in dieses stattfindet (s. oben die Beschreibung der Polanischen Versuche). Da außerdem noch nicht feststeht, ob das Fruchtwasser dem Fötus entstammt, so ist die Untersuchung desselben von keiner wesentlichen Bedeutung für die Frage des Antitoxinüberganges auf das Kind.

Zum besseren Verständnis des Folgenden sei hier die Definition Polanos der aktiven und passiven Immunisierung bezw. Immunität eingefügt: „Wir verstehen bekanntlich unter der passiven Immunisierung das künstliche Einverleiben eines antitoxinhaltigen Serums, das von einem

anderen Individuum stammt, z. B. Diphtherie-Heilserum gleich antitoxinhaltiges Pferdeserum. Im Gegensatz hierzu steht die aktive Immunisierung, bei welcher bestimmte Zellen des lebenden Körpers auf das Eindringen nicht direkt tödlicher Giftdosen durch die Bildung von Antitoxinen antworten. Dies geschieht entsprechend den v. Behring-Ehrlichschen Lehren durch eine größere Produktion von Antikörpern als zur einfachen Bindung des Toxins, also zur Neutralisierung des Giftes nötig ist. Mit anderen Worten: Passiv werden wir durch das Einspritzen von Heilserum, aktiv durch das Überstehen der betreffenden Krankheit immunisiert."

Einigen Einwänden, die gegen die oben beschriebene Versuchstechnik gemacht worden sind, möchte ich von vornherein begegnen:

Man hat behauptet, daß auch jedem normalen Serum eines nicht mit Antitoxin vorbehandelten Menschen die Fähigkeit zukomme, Toxin zu immunisieren, und daß demzufolge also ein Gemisch eines normalen Serums mit einem Toxin dieselbe neutrale Wirkung auf die Versuchstiere haben mußte wie das des vorbehandelten Serums mit dem Toxin. Es kann in der Tat nicht geleugnet werden, daß jedes normale Serum auf Grund eines ihm eigenen natürlichen Antitoxins gering entgiftende Eigenschaften besitzt. Diese sind aber nicht so groß, daß sie hier ins Gewicht fallen könnten, und außerdem widerlegt diesen Einwand ein Versuch, bei dem das Serum von Kindern nachgewiesenermaßen antitoxinfreier Mütter verwandt wurde, und bei dem die Versuchstiere in derselben Zeit an der Intoxikation zu Grunde gingen wie die mit dem reinen Toxin geimpften Kontrolltiere. Hieraus ergibt sich demnach, daß eine schützende Wirkung des normalen Serums ausgeschlossen ist (s. auch die oben angeführten Versuche Polanos mit normalem Serum).

Ein weiterer Einwand gründete sich auf den Umstand, daß im Körper durch Infektion mit Giften und lebenden

Bakterien oder durch Infektion mit diesen Immunität erzeugt wird. Diese aktive Immunität wird zwar langsam erworben, sie hält dafür aber umso länger an, und deshalb liegt die Möglichksit nahe, daß bei den Versuchen Schwangere benutzt werden, die durch überstandene Tetanus- oder Diphtherieinfektion vor Jahren aktiv immunisiert sind, und daß diese im Blute der Schwangeren kreisenden, aktiven Immunstoffe plazentar von Mutter auf Kind übergehen und die antitoxische Wirkung hervorbringen, die man im Verlauf der Versuche den den Müttern injizierten Antitoxinen zuschreibt.

Während nun aus begreiflichen Gründen aktives Tetanusantitoxin bei keiner Gravida vermutet zu werden brauchte, waren in der Tat bei vielen Graviden die von einer früher durchgemachten Diphtherie herrührenden, aktiven Diphtherie-Antitoxine zu konstatieren (s. oben Polanos Versuche).

Natürlich wirken auch diese aktiven Antitoxine, die, wie weitere Versuche ergaben, ebenfalls intrauterin auf das Kind übergehen, neutralisierend auf das hinzugefügte Toxin, aber andererseits fand sich bei Frauen, deren Blut vor der Behandlung mit Antitoxinen frei befunden wurde, nach der Behandlung, daß die einverleibten Immunsera auf das Kind übergegangen waren und das beigemischte Toxin neutralisiert hatte.

Dieser Punkt muß deshalb besonders betont werden, weil es ja nicht gleichgültig sein kann, ob nur aktive Antitoxine, die lange vor der Konzeption im eigenen Blute der Mutter erzeugt worden sind, von dieser auf das Kind übergehen, oder auch passive, die, an artfremdes Eiweiß gebunden, einen Fremdkörper für das menschliche Blut bilden und deshalb größeren Widerstand beim Passieren der Plazenta finden.[1])

Es pflegen also beide, sowohl aktive als passive Anti-

1) Pfaundler: Archiv für Kinderheilk. 1908, Bd. 47.

toxine von der Mutter auf das Kind überzugehen, was auch meine Versuche zeigen werden.

Schließlich kann auch dem Einwand leicht begegnet werden, daß die einfach letale Dosis nicht groß genug wäre, weil die verschiedenen Tiere verschieden darauf reagierten und hiervon das Resultat der Injektionen wesentlich abhinge, durch die einfache Maßnahme, daß statt der einfach letalen Dosis eine mehrfache angewandt wird. Aus diesem Grunde, wie auch aus dem weiteren, daß durch größere Mengen Toxins die Immunisierung durch die auf Antitoxin zu untersuchenden Sera erschwert wird und somit die ev. Wirkung der übergegangenen Immunstoffe deutlicher gemacht wird, wurde denn auch bei allen Versuchen, wie sich in der Folge zeigen wird, stets das Mehrfache des als einfache Letaldosis Ermittelten angewandt.

Meine Versuche stellte ich mit Tetanusantitoxin und Diphtherieheilserum an, und zwar aus dem Grunde, weil wir in ihnen äußerst genau dosierte, auf ihre immunisierende Wirkung geprüfte und zugleich — wie schon betont — absolut und garantiert unschädliche Stoffe besitzen. Diese wie ihre entsprechenden Toxine wurden in zuvorkommender Weise von den Höchster Farbwerken geliefert.

Als Versuchstiere benutzte ich Mäuse und Meerschweinchen, weil diese für die uns beschäftigenden Gifte, Tetanustoxin resp. Diphtherietoxin, besonders empfänglich sind und ihr Tod in einer klinisch, resp. bei der Sektion festzustellenden typischen Art erfolgt.[1])

Die Mäuse starben nämlich in der der Tetanusvergiftung eigentümlichen, sogen. Robbenstellung, nachdem sie vorher unter tetanischen Krämpfen erkrankt waren. Diese konnten meistens durch bloßes Berühren der Tiere, häufig sogar durch Berühren des Glases, in dem sie sich befanden, aus-

---

1) Polano: Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Hab.-Schrift, Würzburg 1904. — Der Antitoxinübergang von Mutter auf Kind. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 53, 4. 3.

gelöst werden. Auch wenn man die Mäuse am Schwanze aufhob, waren die tetanischen Kontraktionen der Rückenmuskeln besonders zu beobachten. Bei Tieren, denen die Injektion des Toxines auf einer Seite des Bauches — nicht in der Mittellinie — beigebracht war, konnte man eine Kontraktur der Bauchmuskeln und infolgedessen eine Krümmung nach dieser Seite sehen. Auch in dieser typischen Stellung wurden manche Tiere nach dem Tode aufgefunden.

Die an Diphtherietoxin zu Grunde gegangenen Meerschweinchen, die vor dem Tode außer einem schon äußerlich wahrnehmbaren Ödem der Bauchhaut an der Injektionsstelle keine besonderen, typischen Krankheitserscheinungen darboten, zeigten bei der Sektion meist folgenden Befund: Die Bauchhaut war stark ödematös, häufig auch hämorrhagisch, das Peritonäum manchmal fibrinös belegt. Eine völlige Gangrän der Bauchdecken, wie sie Polano als eine Folge des Diphtherietoxins beschreibt, konnte ich nie beobachten. Das ist wohl dadurch zu erklären, daß meine Tiere fast alle nach kurzer Zeit ad exitum kamen, während zur völligen Gangrän der Bauchdecken die Einwirkung des Toxins einige Tage hindurch nötig zu sein scheint. Ferner zeigte sich eine Hyperämie der stark injizierten Därme und vor allem die für Diphtherie typischen Veränderungen der Nebennieren, bestehend in Vergrößerung und rotbrauner Verfärbung derselben.

„Parenchymatöse und späterhin fettige Degeneration der parenchymatösen Organe", wie sie Schmidtlechner beschreibt, konnte ich ebenfalls nicht beobachten, da die Vergiftung der Versuchstiere zu schnell verlief.

Bevor ich nun an die eigentlichen Versuche heranging, mußte ich natürlich zuvor die Toxine auf ihre Giftwirkung untersuchen. Lehrten doch viele schlechte Erfahrungen, mit denen sowohl andere Experimentatoren wie besonders Polano zu kämpfen hatten, daß die Giftigkeit der gelieferten,

flüssigen Toxine rapide nachließ, Erfahrungen, die auch mir trotz der aus den früheren Versuchen gezogenen Lehren nicht erspart blieben.

Ich machte deshalb folgende Vorversuche:

Da von dem Tetanustoxin angegeben war, daß eine Dosis von 0,004 ccm binnen 24 Stunden letal wirken sollte, so injizierte ich:

1. weiße Maus 0,004 ccm, Exitus nach 36 St.,
2. „ „ 0,006 „ , „ „ 24—30 St.,
5. „ „ 0,008 „ , „ „ 24 St.

Das Doppelte also der angegebenen Dosis erst war in 24 Stunden tötlich. Um so viel hatte sich also die Giftwirkung des Toxins in den wenigen Tagen des Transportes von Höchst nach hier bereits verschoben.

Noch schlechtere Resultate ergab die Prüfung des Diphtherietoxins, von dem angegeben war, daß 0,002 ccm ein Meerschweinchen von 250 g in 4 Tagen töten sollte.

Ich injizierte:

1. Meerschweinchen 0,002 ccm
2. „ 0,003 „
3. „ 0,004 „

} Alle Tiere blieben am Leben; 3 Wochen beobachtet.

Im folgenden Versuche injizierte ich:

1. Meerschweinchen 0,005 ccm, Exitus nach 3 Tagen,
2. „ 0,0075 „ , „ „ $2^3/_4$ „ ,
3. „ 0,01 „ , „ „ 2 „ .

Die gesetzmäßige „Dosis letalis“, von denen eine „Toxin-Einheit = T. E.“ bekanntlich 100 enthält, und die im Stande sein soll, ein Meerschweinchen von 250 gr in 4 Tagen zu töten, lag demgemäß zwischen 0,004 und 0,005 ccm.

Es sei hier gleich darauf hingewiesen, daß diese am Beginn der Versuche ermittelten Letaldosen im weiteren Verlaufe derselben nicht beibehalten werden konnten, sondern wegen des rapiden Nachlassens der Giftwirkung der

angewandten Toxine von Fall zu Fall gesteigert werden mußten, um die gleichen Effekte auf die Tiere hervorzubringen.

Merkwürdigerweise wurde die Giftwirkung des Diphtherietoxins, nachdem sie zuerst so auffallend viel verloren hatte, später ziemlich konstant, sodaß ich beim letzten Versuche, ungefähr 2 Monate später, meinen Berechnungen 0,0075 ccm als einfach letale Dosis zu Grunde legen konnte.

Das Tetanustoxin dagegen hatte, wie noch später erwähnt, bereits nach 4—5 Wochen seine Giftwirkung völlig eingebüßt.

Die Einstellung des infolgedessen frisch bezogenen Tetanustoxins ergab: $^1/_2$ ccm einer 100 fachen Verdünnung = 0,005 ccm tötet eine Maus in 2 Tagen.

Wie schon erwähnt, wurden in den Hauptversuchen nicht die ermittelten einfach letalen Dosen angewandt, sondern vielmehr vom Tetanustoxin zuerst das 2 fache, später das 4 fache, und beim Diphtherietoxin stets das 10 fache der Dosis letalis, und zwar deshalb, weil die Gegner der Theorie den Polanoschen Versuchen den Vorwurf gemacht hatten, daß die bei ihnen angewandte Giftmenge zu gering gewesen wäre.

Es mögen nunmehr die Versuche selbst folgen, und zwar zuerst die mit Tetanus-Antitoxin angestellten. Diese lassen nämlich die positiven Resultate deutlicher und greifbarer erkennen, da sie unabhängig von den aktiven Antitoxinen ausgeführt werden konnten: denn es ist wohl nicht anzunehmen, daß eine der verwandten Schwangeren sich durch eine überstandene Tetanusinfektion die aktive Immunität erworben hätte, ohne daß ihr diese Erkrankung zu Bewußtsein gekommen wäre, wie das häufig genug der Fall ist bei leichter Diphtherie, die unter dem Bilde einer Angina etc. verläuft.

Bei den Versuchen mit Diphtherie-Heilserum dagegen wird das Bild der Resultate dadurch etwas verschleiert, daß

— wie Polano nachgewiesen hat — in 70 % aller Fälle im Nabelschnurblute von den Müttern übergegangenes aktives Antitoxin gefunden wird.

I. Versuch:

Gravida, 72 kg schwer, erhält 16,7 ccm Tetanusantitoxin, 6 fach = 100 I. E. — theoretisch mußte demnach in 1 ccm Blutserum annähernd 4 I. E. enthalten sein —. Spontane Geburt erfolgte nach ca. 4 Stunden. Nach der Geburt wird Nabelschnurblut und mütterliches Blut durch Venenpunktion entnommen und zentrifugiert. Es wurde injiziert:

0,01 ccm Tetanustoxin, dazu von dem gewonnenen mütterlichen und kindlichen Serum:

1. Maus: Mütterliches Serum 3,0 ccm } Alle Tiere bleiben
2. „ „ „ 2,0 „ } gesund;
3. „ „ „ 1,0 „ } 3 Wochen beobachtet.

1. Maus: Kindliches Serum 3,0 ccm — bleibt gesund.
2. „ „ „ 2,0 „ — erkrankt am 4. Tage, bleibt jedoch am Leben.
3. „ „ „ 1,0 „ — stirbt am 4. Tag.

2 Mäuse erhalten je 0,01 ccm reines Tetanustoxin und sterben beide nach 36 Stunden.

Dieser Versuch zeigt, daß in der Tat Antitoxin von der Mutter auf das Kind übergegangen war. Wenn auch das mit nur 1 ccm kindlichen Serums injizierte Tier starb und das mit 2 ccm behandelte unter tetanischen Erscheinungen erkrankte, so beweist doch das Lebenbleiben der beiden mit höheren Dosen kindlichen Serums behandelten Mäuse und die Verzögerung des Todes um $2^1/_2$ Tage bei den mit 1 ccm behandelten, daß dem kindlichen Serum eine die Giftwirkung des mitinjizierten Toxins neutralisierende Wirkung innewohnen mußte.

Zugleich ergab sich aus dem Versuche, daß sich in dem kindlichen Serum nicht gleiche Mengen Antitoxin

befanden wie in dem mütterlichen, vermutlich deshalb, weil die Zeit zwischen Injektion und Blutentnahme zu kurz war, als daß ein völliger Ausgleich zwischen mütterlichem und kindlichem Blute hätten stattfinden können.

Diese Vermutung wurde durch den nächsten Versuch bestätigt, der an demselben Tage angestellt wurde.

II. Versuch.

Gravida, $60^1/_2$ kg schwer, erhält 16,7 ccm Tetanusantitoxin — 6 fach = 100 I. E. Spontane Geburt erfolgt nach ca. 14 Stunden.

Es wurde injiziert

0,01 ccm Tetanusantitoxin, dazu

Mütterliches Serum	3,0 ccm	Alle Tiere bleiben gesund; 3 Wochen beobachtet.
„ „	2,0 „	
„ „	1,0 „	
Kindliches Serum	3,0 ccm	
„ „	2,0 „	
„ „	1,0 „	

3 Kontrolltiere erhielten je 0,01 ccm reines Tetanustoxin und starben nach ca. 36 Stunden.

Dieser Versuch beweist unzweifelhaft die Anwesenheit des der Mutter eingespritzten Antitoxins im kindlichen Blute.

Es muß allerdings zugegeben werden, daß die Mengen der injizierten Sera groß waren, besonders wenn man berechnet, wieviele Antitoxin-Einheiten theoretisch in einem ccm Serum enthalten sein und wieviele letale Dosen infolgedessen 1 ccm Serum zu neutralisieren im Stande sein müßte. Wenn nämlich eine Gravida von ca. 65 kg Gewicht 100 I. E. Antitoxin injiziert erhält, so kommt, da das Blut ungefähr den 13. Teil des Körpergewichtes und das Serum die Hälfte bis ein Drittel des Blutes ausmacht, auf 1 ccm Serum $^1/_{25}$ I. E. Eine I. E. oder A. E. (Immunisierungs- oder Antitoxineinheit) vermag 100 einfach tötliche Dosen zu neutralisieren, folglich 1 ccm des oben angeführten Serums

— theoretisch wenigstens — noch 4 letale Dosen. Es muß jedoch in Rechnung gezogen werden, daß man über die Verteilung, Veränderung (Abbau) und Ausscheidung der Antitoxine im menschlichen Körper noch völlig im Unklaren ist, und aus diesem Grunde sind wohl die großen Serumdosen berechtigt, die bei den Versuchen angewandt wurden. Außerdem hat ja auch die große Menge des eingespritzten Serums keinen anderen Vorteil für den positiven Erfolg des Versuches als die Anhäufung der I. E., wie noch in späteren Versuchen gezeigt wird.

Bei dem nächsten Versuche wurde es mit kleineren Serummengen versucht, nachdem der Gravida 5 Tage und 10 Stunden vor der Geburt je 100 T. E. Tetanusantitoxin eingespritzt worden waren.

Leider ergab sich das traurige Resultat, daß die Kontrolltiere dem 5fachen der in den früheren Versuchen angewandten Toxinmenge nicht erlagen, ja nicht einmal unter tetanischen Erscheinungen erkrankten. Die weiteren Untersuchungen des Toxins ergab seine vollständige Unbrauchbarkeit. In den wenigen Wochen hatte das Gift seine Wirksamkeit völlig verloren.

Nach Ankunft des frischen Totanustoxins, von dem 0,005 ccm eine Maus in 3 Tagen töten sollte, stellte ich folgenden Versuch an:

III. Versuch:

Gravida, 58½ kg, erhält 6 und 2 Tage ante partum je 100 I. E. Tetanusantitoxin. Nach spontan erfolgter Geburt wird mütterliches und kindliches Blut entnommen und das gewonnene Serum weißen Mäusen folgendermaßen injiziert:

0,02 Tetanustoxin (4fach letale Dosis), dazu:

Mütterliches Serum	1,0 ccm	Alle Tiere bleiben gesund; 14 Tage beobachtet.
„ „	0,75 „	
„ „	0,5 „	

Kindliches Serum	1,0 ccm	Alle Tiere bleiben gesund; 14 Tage beobachtet.
„ „	0,75 „	
„ „	0,6 „	
„ „	0,5 „	

Normales, mütterl. Serum	3,0 ccm	Alle Tiere sterben innerhalb 24—36 Stunden.
„ „ „	1,0 „	
Normales, kindl. Serum	3,0 ccm	
„ „ „	2,0 „	
„ „ „	1,0 „	
2 Kontrolltiere erhalten je reines Toxin	0,02 ccm	

Dieser Versuch ist ein klarer Beweis dafür, daß erstens Tetanusantitoxin von der Mutter intrauterin auf das Kind übergeht und zweitens, daß das normale Serum, d. h. das Serum nicht mit Antitoxin vorbehandelter Schwangerer und deren Kinder, keine oder jedenfalls keine nachweisbar antitoxische Wirkung hat. Auch dieser Versuch begegnet also dem Einwande, daß nicht die der Mutter injizierten und auf das Kind übergegangenen Antitoxine die Immunwirkung auf die Mäuse hervorbrächten, sondern vielmehr das dem kindlichen Organismus eigene, „natürliche“ Antitoxin.

Wir wenden uns nunmehr den mit Diphtherie-Heilserum angestellten Versuchen zu.

Wie schon angedeutet, waren diese von viel größeren Schwierigkeiten begleitet als die Versuche mit Tetanusantitoxin. Die Voraussetzung, daß nicht schon das normale, nicht vorbehandelte Serum die Diphtherie-Toxindosen neutralisiere, war deshalb nicht leicht gegeben, weil, wie schon erwähnt, und wie sich auch bei meinen Untersuchungen ergab, normale Schwangere aktiv erworbenes Antitoxin in ihrem Blute aufwiesen. Auch wenn sich diese Frauen mit Bestimmtheit nicht einer durchgemachten Diphtherie erinnern konnten, so ist es deshalb doch nicht ausgeschlossen, daß

die Diphtherie-Infektion latent verlaufen ist und von dieser die aktiven Antitoxine herrühren.

Die Versuche, die darauf ausgingen, Schwangere ohne aktive Antistoffe zu finden, hatten zugleich den Vorteil, unzweifelhaft zu beweisen, daß auch die aktiv erworbenen Diphtherie-Antitoxine von Mutter auf Kind übergegangen waren.

Der typische Versuch sei hier angeführt:

IV. Versuch:

Gravida B. gibt an, daß weder sie selbst noch ein Mitglied ihrer Familie Diphtherie gehabt und daß sie nie an Halsaffektionen irgend welcher Art gelitten habe. Von dem aus dem Venenblute dieser Gravida gewonnenen Serum werden folgende Dosen Meerschweinchen injiziert:

0,05 ccm (das 10 fache der einfach letalen Dosis), dazu

Mütterl. Serum 3,0 ccm — blieb am Leben,
„ „ 2,0 „ — Exitus nach $3^1/_2$ Tagen,
Kindl. Serum 3,0 ccm — blieb am Leben,
„ „ 2,0 „ — starb nach 5 Tagen.

2 Kontrolltiere erhalten je 0,05 ccm reines Diphtherietoxin und starben nach 36 Stunden in der schon beschriebenen, für Diphtherie typischen Weise. Die Sektion der gestorbenen Tiere zeigte ödematöse Schwellung der Bauchhaut, hyperämische, stark injizierte Därme und rotbraune Nebennierenveränderungen.

Es ist natürlich bei der geringen Immunität, die die latent verlaufene Diphtherie bei dieser Frau erzeugt hatte, kein Wunder, daß die mit geringeren Serumdosen behandelten Tiere ad exitum kamen. Immerhin zeigt aber doch der um so viel später eingetretene Tod bezw. das Lebenbleiben der anderen Tiere die Anwesenheit von Immunstoff auch im kindlichen Blute an.

Dasselbe beweist der nächste Versuch in noch besserer Weise.

V. Versuch:

Gravida S. gibt an, als Mädchen an schwerer Diphtherie erkrankt gewesen zu sein.

Es wurde injiziert:

0,05 ccm Diphtherietoxin, dazu

Mütterl. Serum 3,0 ccm „ „ 2,0 „ Kindl. Serum 3,0 ccm „ „ 2,0 „	Alle Tiere blieben gesund; 14 Tage beobachtet.

2 Kontrolltiere erhielten je 0,05 ccm reines Toxin und starben nach 36—40 Stunden.

Es galt nun zunächst zu beweisen, daß diese offenbare, antitoxische Wirkung des kindlichen Serums auch wirklich durch die von der Mutter übergegangenen, aktiven Antitoxine oder etwa nur allein von dem Serum an sich ausgeübt werde.

Nach vergeblichen Bemühungen, eine Gravida zu finden, die weder durch eine offene noch durch eine latente Diphtherie immunisiert worden war, gelang es endlich, bei einer antitoxinfreies Blut festzustellen. Die Injektion des von dieser Frau, die stets ganz gesund gewesen zu sein angab, gewonnenen Nabelschnurblutserums zeigte folgendes Resultat:

VI. Versuch:

Injiziert wurde 0,075 Diphtherietoxin, dazu:

Kindl. Serum 3,0 ccm „ „ 2,0 „ 2 Kontrolltiere je 0,075 ccm reines Toxin	Alle Tiere starben nach 30—36 Stunden an diphtherischen Symptomen.

Man sieht also hieraus, daß selbst so hohe Dosen des nicht immunisierten Serums ausser Stande waren, die Tiere vor der Vergiftung zu schützen, und damit ist dem oben ausgesprochenen Einwand begegnet, der die antitoxische

Wirkung der in früheren Versuchen angewandten Sera jedem normalen Serum zuschreiben wollte.

Dasselbe beweist auch noch ein weiterer Versuch, bei dem ebenfalls das mütterliche Blut als antitoxinfrei befunden wurde.

Das Gesamtresultat der letzten 3 Versuche lautet demgemäß kurz:

Sind aktiv erworbene Diphtherieantitoxine im mütterlichen Blute vorhanden, so gehen sie intrauterin auf das Kind über. Sind dagegen im mütterlichen Blute keine Antistoffe nachzuweisen, so schützt auch das entsprechende kindliche Serum die Versuchstiere nicht vor der Intoxikation.

Die nun folgenden Versuche wurden mit Diphtherie-Heilserum in derselben Weise wie mit Tetanusantitoxin angestellt. Nur insofern schienen sie sich günstiger gestalten zu sollen als die Tetanusversuche, daß in wenigen ccm Serum eine bei weitem höhere Anzahl I. E. injiziert werden konnte und dementsprechend den Versuchstieren viel kleinere Mengen mütterlichen und kindlichen Serums gegeben werden durften, als die Dosen eine deutlich neutralisierende Wirkung nicht mehr ausübten.

Immerhin waren die Versuchsresultate doch anders, als anfänglich erwartet werden mußte.

Der erste Versuch gestaltete sich folgendermaßen:

VII. Versuch:

Einer Gravida, im Gewicht von 59 kg, wurden 3 ccm Diphtherie-Heilserum (500 fach) = 1500 I. E. injiziert. Nach 6 Stunden erfolgte die spontane Geburt. Von dem gewonnenen mütterlichen und kindlichen Serum wurden die unten angeführten Mengen mit dem 10 fachen der als tötlich erkannten Diphtherietoxindosis im Reagenzglase gemischt und nach $^1/_2$ stündigem Stehen den Meerschweinchen unter die Bauchhaut gespritzt.

Es wurde injiziert 0,05 ccm Diphtherintoxin, dazu:

Mütterl. Serum	1,0 ccm		
„ „	0,75 „		
„ „	0,5 „	Alle Tiere blieben gesund;	
Kindl. „	1,0 „	14 Tage beobachtet.	
„ „	0,75 „		
„ „	0,5 „		

2 Kontrolltiere erhielten je 0,05 ccm reines Toxin und starben nach 36 Stunden.

Es muß zu diesem Versuche noch bemerkt werden, daß die Versuchstiere auch nicht die geringsten Spuren diphtherischer Krankheitserscheinungen zeigten, wie z. B. Oedeme der Bauchhaut, ja, daß nicht einmal ihr Allgemeinbefinden unter den Einspritzungen zu leiden schien.

Zu diesem Befunde, der wohl deutlich genug dafür spricht, daß das der Mutter injizierte Heilserum auf das Kind übergegangen war, stehen in auffallendem Gegensatz die Resultate der beiden nächsten Versuche.

VIII. Versuch:

Es wurde einer Gravida von 65 kg Gewicht 5 Tage vor der Niederkunft 3 ccm Diphtherieheilserum (500 fach) = 1500 I. E. injiziert. Mütterliches und kindliches Serum wurde dosiert, jede Dosis mit 0,05 ccm Diphtherietoxin gemischt und $^1/_2$ Stunde zu gegenseitiger Einwirkung im Reagenzglase stehen gelassen.

Es wurde also Meerschweinchen injiziert 0,05 ccm Diphtherietoxin, dazu:

Mütterl. Serum	0,5 ccm	—	Exit. nach		54 St.
„ „	0,3 „	—	„	„ ca.	50 „
„ „	0,1 „	—	„	„ „	50 „
Kindl. Serum	0,5 ccm	—	Exit. nach ca.		50 St.
„ „	0,3 „	—	„	„ „	48 „
„ „	0,1 „	—	„	„ „	45 „

2 Kontrolltiere erhielten je 0,05 ccm reines Toxin und starben nach ca. 30 Stunden.

In diesem Falle ergab die Sektion der Tiere einen nicht so ausgesprochenen Diphtheriebefund. Sie wiesen zwar starke Oedeme der Bauchhaut auf, es fehlten jedoch im Gegensatz zu den Kontrolltieren auffällige Veränderungen an den Därmen und Nebennieren, ein Befund, der auf eine, wenn auch geringe entgiftende Wirkung der Sera hinweist.

Auch rein äußerlich läßt ja dieser Versuch immerhin noch eine geringe Verzögerung des Todes bei den behandelten Tieren und somit eine minimale antitoxische Wirkung des injizierten Serums selbst des Kindes erkennen, aber als überzeugend kann dieses Resultat nicht betrachtet werden.

Und worin ist in diesem Falle der Fehler zu suchen? Sicherlich in den zu geringen Mengen Serum, die den Tieren injiziert wurden! Das beweist schon der Umstand, daß auch die mit mütterlichem Serum behandelten Tiere nicht in so ausreichendem Maße geschützt wurden wie bei dem, der Technik nach wenigstens ganz analogen, vorigen Versuche.

Gegen den Einwand, daß auf jeden Fall die mit 0,5 ccm Serum behandelten Tiere hätten geschützt werden müssen, da ja im vorigen Versuche ebenfalls zwei mit 0,5 ccm Serum injizierte Tiere hinlänglich geschützt wurden, gegen diesen Einwand kann wohl mit Recht geltend gemacht werden, daß in der Zeit zwischen Injektion und Geburt ein Teil des Antitoxins, das ja für den menschlichen Organismus ein artfremdes Eiweiß ist, bereits durch die Nieren wieder ausgeschieden war. Auch hier darf jedenfalls nicht vergessen werden, daß sich im mütterlichen Blute nicht erheblich mehr Antitoxin zu befinden schien als im kindlichen.

Dieselbe Erklärung findet wohl auch das Mißlingen des nächsten Versuches, dem allerdings nicht der Vorwurf zu geringer Serumdosen gemacht werden kann.

IX. Versuch:

Es wurden einer Gravida von $59^1/_2$ kg Gewicht 10 und 1 Tag vor der Niederkunft je 1500 I. E. Diphtherieheilserum

eingespritzt. Von dem gewonnenen Serum wurden Meerschweinchen injiziert

0,05 ccm Diphtherietoxin, dazu:

Mütterl. Serum 1,0 ccm — Exitus nach 6 Tagen,
„ „ 0,75 „ — „ „ 5 „
„ „ 0,5 „ — „ „ 3 „
Kindl. Serum 1,0 ccm — „ „ $2^1/_2$ „
„ „ 0,75 „ — „ „ } ca. 40—48 Stunden.
„ „ 0,5 „ — „ „ }

2 Kontrolltiere erhielten je 0,05 reines Diphtherietoxin und starben nach ca. 30 Stunden.

Dieses Resultat ist natürlich kein Beweis für den Antitoxinübergang, aber wohl auch kein Gegenbeweis. Der Versuch zeigt — glaube ich — nur dasselbe wie der vorige, nämlich daß das Antitoxin als ein an artfremdes Eiweiß gebundener Körper bei der Geburt bereits zum größten Teile wieder aus dem Blute ausgeschieden war.

Das Resultat dieser 3 Versuche steht in einem auffallenden Gegensatz zu Polanos Feststellungen, dessen Versuche stets umsomehr von Erfolg begleitet waren, je länger die Einspritzung der Antitoxine der Geburt vorausging.

Noch einmal kurz zusammengefaßt, ist nun das Gesamtresultat der letzten 3 Versuche folgendes: Versuch VII, bei dem die Injektion des Heilserums 6 Stunden vor der Geburt vorgenommen wurde, beweist, daß sich die Antitoxine sehr schnell im Körper der Mutter verteilen, und daß sie ferner in kurzer Zeit in genügender Menge auf das Kind überzugehen vermögen. Versuch VIII und IX, bei denen das Heilserum 5 Tage bezw. 10 und 1 Tag vor der Geburt den Schwangeren injiziert wurde, beweisen ebenfalls, wenn auch nicht so überzeugend wie Versuch VII, den Übergang des Antitoxins von Mutter auf Kind, zugleich zeigen sie aber deutlich, daß das Antitoxin sehr bald zum größeren Teile wenigstens sowohl von Mutter als auch vom Kinde wieder ausgeschieden wird. Es ist ferner daran zu denken,

ob nicht das an artfremdes Eiweiß gebundene Antitoxin abgebaut wird.

Daß passive Immunstoffe schneller aus dem menschlichen Körper wieder verschwinden als aktive, ist ja eine längst bekannte Tatsache.

Das Versagen des Versuches IX trotz der Einverleibung der zweiten 1500 I. E. Heilserum 1 Tag vor der Geburt ist noch zu erklären, und ich glaube es darauf zurückführen zu müssen, daß das verwandte Fläschchen Diphtherieheilserum schon älteren Datums, zudem am Beginn der Versuche zu andern Zwecken geöffnet und angebraucht und aus diesen Gründen wohl unwirksam geworden war.

Außerdem beweist auch hier wiederum der nicht viel später erfolgte Tod der mit mütterlichem Serum behandelten Tiere, daß zur Zeit der Blutentnahme im mütterlichen Blute nicht viel mehr Antitoxin als im kindlichen vorhanden gewesen ist und deshalb natürlich nicht mehr hat übergehen können.

Aus diesen Gründen richtete ich den nächsten Versuch wieder so ein, daß ich kurz vor der Geburt, 10 Stunden zuvor, 3000 I. E. Diphtherieheilserum injizierte. Wenn sich jetzt meine früher gemachten Erfahrungen bestätigten, so mußten selbst noch sehr geringe Mengen kindlichen Serums im Stande sein, die Toxinwirkung aufzuheben.

Bei gleichmäßiger Verteilung mußten in diesem Falle — die Gravida wog 61½ kg — theoretisch in 1 ccm Serum ungefähr 1,2 I. E. enthalten sein, d. h. 1 ccm Serum müßte im Stande sein, mehr als 120 einfach-letale Dosen zu neutralisieren, und da ich stets bei den Gemischen 10 letale Dosen anwandte, mußten 0,1 ccm Serum immer noch wenigstens diese 10 letalen Dosen neutralisieren können.

X. Versuch:

Demzufolge injizierte ich Meerschweinchen
0,075 ccm Diphtherintoxin, dazu:

Mütterl. Serum 1,0 ccm } Blieben gesund;
„ „ 0,5 „ } 14 Tage beobachtet,
„ „ 0,3 „ — Exitus nach 7 Tagen,
„ „ 0,2 „ — „ „ 5 „

Kindl. Serum 2,0 ccm }
„ „ 1,0 „ } Alle Tiere blieben gesund;
„ „ 0,5 „ } 14 Tage beobachtet,
„ „ 0,3 „ }
„ „ 0,2 ccm — starb nach 4 Tagen,

2 Kontrolltiere erhielten je 0,075 ccm reines Toxin } Exitus nach 24—36 St.

Serum von Kindern, deren Mütter antitoxinfreies Blut hatten

von Gravida R. 2,0 ccm } Exitus nach 24—36 Stunden,
1,0 „ }

von Gravida C. 2,0 ccm } Exitus nach 36 Stunden.
1,0 „ }

Dieser Versuch bringt zunächst eine Bestätigung meiner Annahme, daß der Antitoxingehalt dann am höchsten sein muß, wenn das zu untersuchende kindliche Blut nicht zu lange nach der Einspritzung des Heilserums entnommen wird, d. i. also zu einer Zeit, wo ein Ausgleich zwischen dem Antitoxingehalt des mütterlichen und dem des kindlichen Blutes bereits stattgefunden, die Ausscheidung und Veränderung des Antitoxins noch nicht begonnen hat. Selbstverständlich ist dieser Zeitpunkt schwer zu finden, vielleicht nur durch eine große Reihe ganz analoger Versuche, und auch mein letzter Versuch kann keinen Anspruch darauf erheben, diesen günstigsten Zeitpunkt getroffen zu haben; denn wahrscheinlich wäre in diesem Falle ebensowohl das mit 0,2 ccm kindlichen Serums behandelte Tier, wie auch besonders die beiden mit niederen Dosen mütterlichen Serums injizierten Tiere vor der Giftwirkung des Toxins genügend geschützt worden.

Auf jeden Fall erhärtet das Resultat dieses Versuches die Erfolge der früheren in deutlichster Form: Auch hier ist der intrauterine Übergang des Antitoxins von Mutter auf Kind unzweifelhaft bewiesen.

Durch diese Versuche glaube ich einen Beitrag zur Beweisführung dessen geliefert zu haben, daß Antitoxine von der Mutter intrauterin auf das Kind übergehen, allerdings nur für die des Tetanus und der Diphtherie.

Eine andere Frage, die ich meinerseits offen lassen muß, ist also die, ob auch andere Antikörper diese gleichen Eigenschaften bezüglich des plazentaren Überganges aufzuweisen haben. Wenn man auch geneigt ist, im Allgemeinen allen Antikörpern ein dem Tetanus- und Diphtherieantitoxin analoges Verhalten zuzusprechen, so ist doch andererseits zu bedenken, daß die chemische Zusammensetzung und die Bindung an Eiweiß bei anderen Antitoxinen so verschieden von der des Tetanus- und Diphtherieantitoxins sein kann, daß die Zottenepithelien auf sie anders reagieren, d. h. ihren Übergang aus dem mütterlichen ins fetale Blut nicht vermitteln.

Es sei hierzu bemerkt, daß der Übergang einiger anderer, z. B. des Antikörpers des Staphylolysins, erwiesen ist.

Eine weitere wichtige Frage wäre nun die: Ist der Übergang der Antitoxine ein physiologischer Vorgang oder ein pathologischer? Hierüber ist viel gestritten worden. So macht z. B. Römer-Marburg[1]) mit Bezug auf Polanos Versuche geltend: „Wenn wirklich in diesem Falle eine Antitoxinübertragung von der Mutter auf das Kind stattgefunden hat, so entspricht dies nicht den physiologischen Verhältnissen. Das Einverleiben artfremden Serums (Heilserums) unmittelbar vor der Geburt stellt einen für das Zellleben unter Umständen nicht indifferenten Eingriff dar; es

1) Polano: Der Antitoxinübergang von Mutter auf Kind. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol, Bd. 53 H. 3.

besteht also die Möglichkeit, daß durch die Seruminjektion eine Schädigung des Dialysatorenmechanismus der Plazenta stattgefunden hat, sodaß der periphere Zottenübergang gewissermaßen als undichtes Filter den großmolekularen Eiweißen und Antitoxinen nunmehr den Durchtritt gestattet hat."

Den Gegenbeweis für diese Annahme Römers und damit den Beweis für das Nichtpathologische, sondern Physiologische des Antitoxinüberganges erbrachte Polano s. Zt., indem er nachwies,[1]) daß die angeblich durch die Antitoxineinverleibung geschädigte Plazenta andere nur dem mütterlichen Blute eigene Eiweißkörper nicht in das kindliche Blut passieren ließ.

Er ging dabei von der Tatsache aus, daß mütterliches Serum die Fähigkeit besitzt, Taubenblut zu lösen, eine Fähigkeit, die dem fetalen Blut nicht zukommt. Durch Versuche mit den Seren einer mit Antitoxin injizierten Gravida und deren Kinde stellte er fest, daß sich das oben angegebene Verhältnis der beiden Sera — des mütterlichen und des kindlichen — gegenüber dem Taubenblute nicht durch die Antitoxineinverleibung geändert hatte, und daß also eine Störung des Zellenmechanismus nicht eingetreten war.

Diese Ansicht wird weiter durch den Übergang der aktiv erworbenen Antikörper gestützt; denn hier fällt ja der Einwand, daß durch Einverleibung artfremden Eiweißes der Dialisatorenmechanismus geschädigt werde, von vornherein weg.

Es ergibt sich somit als Endresultat dieser Versuche und Betrachtungen:

Antikörper gehen von der Mutter intrauterin auf das Kind über. Es ist dies ein physiologischer Vorgang, der

---

1) Polano: Der Antitoxinübergang von Mutter auf Kind. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Bd. 53. 4. 3.

z. Zt. nur durch eine mit dem Leben der Zelle unlöslich verknüpfte Tätigkeit des Protoplasmus der Zottenepithelien erklärt werden kann.[1])

1) Tigerstedt: Lehrbuch der Physiologie, 1902. — Durig-Pflügers Archiv, 85—87.

An dieser Stelle ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Professor Dr. Veit und Herrn Professor Dr. Fromme für die mir bei der Anfertigung meiner Arbeit gewährten Anweisungen und Unterstützungen meinen verbindlichsten Dank zu sagen. Weiterhin danke ich Herrn Geheimrat Professor Dr. Veit und Herrn Geheimrat Professor Dr. Fränkel für die mir erteilte Erlaubnis, in ihren Instituten arbeiten und ihre wissenschaftlichen Hülfsmittel benutzen zu dürfen.

Literaturverzeichnis.

Behm: Über intra-uterine Vaccination, über Schutzimpfung Schwangerer und Neugeborener. Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe. 1882. Bd. VIII.

Citron: Handbuch der Immunodiagnostik und Immuntherapie.

Ehrlich: Über Immunität durch Vererbung und Säugung. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XII.

Gärtner: Leitfaden der Hygiene.

Gast: Zur Lehre von der Impfung. Schmidtsche Jahrbücher. 1870. Bd. 183.

Halban: Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute. Wiener klinische Wochenschrift. 1900. Nr. 24.

Hofbauer: Biologie der menschlichen Plazenta.

Marx: Die Bestimmung kleinster Mengen Diphtherieantitoxins. Zentralblatt für Bakteriologie. 1909. Bd. 36.

Pfaundler: Die Antikörperübertragung von Mutter auf Kind. Arch. der Kinderheilkunde. 1908. Bd. 47 u. 48.

Polano: Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Habilitationsschrift Würzburg 1904.

— Der Antitoxinübergang von Mutter auf Kind. Ein Beitrag zur Physiologie der Plazenta. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. 53, 4. 3.

Schmidtlechner: Übergang der Toxine von der Mutter auf die Frucht. Arch. f. Kinderheilkunde. Bd. 52. 1904.

Lebenslauf.

Am 10. April 1886 wurde ich, Karl August Hugo Kretschmann zu Plötzkau, Herzogtum Anhalt, geboren; meiner Staatsangehörigkeit nach bin ich Anhaltiner.

Ich besuchte 4 Jahre die Schule zu Plötzkau, 4 Jahre das Gymnasium zu Cöthen i. Anh. und 6 Jahre das Gymnasium zu Bernburg, welches ich am 31. März 1906 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Am 1. April 1906 trat ich bei dem 36. Füsilierregiment zu Halle ein, um mein erstes Militärhalbjahr zu absolvieren. Zugleich begann ich meine Studien an der Universität Halle. Nachdem ich hier am 1. August 1908 die ärztliche Vorprüfung bestanden hatte, studierte ich ein Semester an der deutschen Universität zu Prag und kehrte für die letzten vier Studiensemester an die Universität Halle zurück. Hier beendete ich am 13. Juni 1911 die ärztliche Prüfung. Das Colloquium fand am 8. Juli 1911 statt. Am 13. Juli 1912 begann ich mein praktisches Jahr am St. Vincenz-Hospitale zu Limburg a. L., setzte es am Städtischen Krankenhause zu Braunschweig vom 1. November 1911 bis 1. Juni 1912 fort und beendete es am 13. Juli am Kinder-Krankenhause in Bremen. Die Approbation als Arzt wurde mir am 26. Juli 1912 mit Gültigkeit vom 13. Juli 1912 erteilt.

Zur Zeit habe ich eine Assistenzarztstelle am Kinder-Krankenhause in Bremen inne.

Meine Lehrer in Halle waren folgende Herren Dozenten:

Roux, Bernstein, Eisler, Gebhard, Volhard †, Dorn, Klebs, Vorländer, Grenacher

vor der ärztlichen Vorprüfung, in den klinischen Semestern die Herren Dozenten:

v. Bramann, Schmidt, Hoffmann, Stoeltzner, Veit, Anton, v. Hippel, Fränkel, Schwartze, Eberth, Mohr, Schulz, Harnack, Frese, Stieda, Fromme, Heynemann, Igersheimer.

In Prag hörte ich Vorlesungen bei den Herren:

v. Jaksch, Wölfner, Kretz, Erben und Anton.